

© ГОДОВАЛОВ А.П., КАРПУНИНА Т.И., 2020

Состав микробиоты репродуктивного тракта женщин при бесплодии

Годовалов А.П.[✉], Карпунина Т.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, 614990, Пермь, Россия

Введение. В настоящее время вопрос об участии комменсальной, в том числе условно-патогенной, микрофлоры в развитии бесплодия остается дискуссионным. Для решения этого вопроса активно внедряются молекулярно-генетические методы исследования, которые превосходят рутинные методики культивирования по ряду позиций.

Цель исследования — оценить таксономическое разнообразие микроорганизмов в вагинальном биотопе при бесплодии.

Материал и методы. Для исследования использовали образцы вагинального содержимого, полученного из заднего свода влагалища 15 женщин, состоящих в бесплодном браке. Метагеномное исследование 16S рибосомной РНК образцов осуществлено на платформе Illumina MiSeq с использованием набора MiSeq Reagent Kits v3 (600-Cycle Kit) согласно рекомендациям производителя. Библиотеки для секвенирования участков V3-V4 гена 16S рибосомной РНК были приготовлены согласно 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation Illumina. При биоинформационной оценке применяли программное обеспечение для метагеномного анализа — Kraken Metagenomics version 2.0.0 (классификатор ридов — коротких нуклеотидных последовательностей), используя стандартную базу данных.

Результаты. Показано, что встречаемость представителей семейства *Lactobacillaceae* в вагинальном биотопе варьирует от 12 до 84%. Ведущее положение среди представителей семейства занимал род *Lactobacillus* с доминированием *L. jensenii*, *L. delbrueckii* и *L. amylolyticus*. Во всех пробах обнаружены в большом количестве *Moraxella* spp., причем *M. osloensis* лидировали среди представителей всего сообщества. В половине случаев выявлено совместное присутствие *M. osloensis* и *G. vaginalis*.

Заключение. Установлено, что при бесплодии в вагинальной микробиоте существенно снижается количество представителей рода *Lactobacillus*, а также наблюдается смена лидирующего вида на *L. jensenii*, функциональная активность которых не обеспечивает в полной мере колонизационную резистентность вагинального биотопа, допуская избыточное размножение условно-патогенных микроорганизмов, в частности *M. osloensis*.

Ключевые слова: вагинальная микробиота; метагеномное секвенирование; *L. jensenii*; *M. osloensis*; бесплодие.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Пермского края в рамках научных проектов 16-44-590429 p_a и 17-44-590404 p_a.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Состав микробиоты репродуктивного тракта женщин при бесплодии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(1): 26–31.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-26-31>

Поступила 09.11.2019

Принята в печать 18.12.2019

The Microbiota Continuum along the Reproductive Tract in Women with Infertility

Anatoly P. Godovalov[✉], Tamara I. Karpunina

E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm 614990, Russia

Introduction. At present, the question of commensal, including opportunistic, microflora participation in infertility development remains debatable. In a number of studies, the translocation of the vaginal microflora into the endometrial tissue is considered as a factor contributing to inflammation development. In addition, the connection of some reproductive losses with the persistence of certain conditionally pathogenic microorganisms is shown. Today, to solve this issue, molecular genetic research methods are being actively introduced that surpass the routine cultivation techniques in a number of positions.

The **aim** of the study was to assess the taxonomic diversity of microorganisms in the vaginal biotope with infertility.

Material and methods. For the study samples of vaginal contents obtained from the posterior vaginal fornix of 15 women, consisting of barren marriage, were used. A metagenomic study of 16S ribosomal RNA samples was carried out on the Illumina MiSeq platform, using the MiSeq Reagent Kits v3 kit (600-Cycle Kit), as recommended by the manufacturer. Libraries for sequencing plots of the V3-V4 gene of the 16S ribosomal RNA were prepared according to the 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation Illumina. In bioinformatics assessment, Kraken Metagenomics version 2.0.0 software for metagenomic analysis (classifier of reads — short nucleotide sequences) was used using a standard database.

Results. It was shown that the occurrence of representatives of the *Lactobacillaceae* family in the vaginal biotope varies from 12 to 84%. The genus *Lactobacillus* with the dominance of *L. jensenii*, *L. delbrueckii* and *L. amylolyticus* occupied

the leading position among the members of the family. In all samples, *Moraxella* spp. was found in large numbers, with *M. osloensis* leading among the representatives of the entire community. In half of the cases, the joint presence of *M. osloensis* and *G. vaginalis* was revealed.

Conclusion. It has been established that in infertility in the vaginal microbiota the number of representatives of the genus *Lactobacillus* is significantly reduced, and there is also a change in the leading species to *L. jensenii*, whose functional activity does not fully ensure the colonization resistance of the vaginal biotope, allowing for excessive reproduction of opportunistic microorganisms, in particular, *M. osloensis*.

Keywords: vaginal microbiota; metagenomic sequencing; *L. jensenii*; *M. osloensis*; infertility.

Acknowledgments. The study was financially supported by the Russian Federal Property Fund and the Perm Krai Administration in the framework of scientific projects 16-44-590429 p_a and 17-44-590404 p_a.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Godovalov A.P., Karpunina T.I. The Microbiota Continuum along the Reproductive Tract in Women with Infertility. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal.* 2020; 97(1): 26–31. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-26-31>

Received 9 November 2019

Accepted 18 December 2019

Женский репродуктивный тракт представляет собой уникальную экосистему [1]. Предполагается, что компоненты микробиоты влагалища могут присутствовать в эндометриальной ткани, вызывая стимуляцию локальных иммунных факторов, в том числе при участии лактобактерий вагинального биотопа. Есть наблюдения, констатирующие возникновение инфекционно-воспалительных заболеваний в репродуктивных органах, обусловленных влагалищной микрофлорой [2]. В ходе недавних исследований, основанных на секвенировании генов 16S рРНК, установлены 5 типов вагинальной микробиоты, в 3–4 из которых лактобактерии составляют более 90% микробного сообщества [3]. Считается, что в случае их доминирования, обеспечивающего в первую очередь низкий уровень рН, а также достаточно высокое содержание метаболитов с антибактериальной активностью (бактериоцины, пероксид и др.), ингибируется рост потенциально опасных микроорганизмов [4–6]. С другой стороны, немало фактов указывает на то, что нарушение состава микробиоты нижних отделов генитального тракта, проявляющееся прежде всего клиникой бактериального вагиноза (БВ), предрасполагает к развитию инфекций мочевыводительной системы, заболеваний, передающихся половым путем, и преждевременным родам [2].

Вопрос об участии микроорганизмов, особенно комменсальных и мутуалистических, в развитии бесплодия к настоящему времени не решен. Если участие таких возбудителей инфекций, передающихся половым путем, как *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, в патогенезе этого недуга достаточно подробно описано [7], то многие другие микроорганизмы остаются пока в области научных интересов. В недавних исследованиях показана связь условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) из нижних отделов генитального тракта женщин с неблагоприятными исходами беременности после как естественного, так и искусствен-

ного оплодотворения [8]. Более того, отмечается, что УПМ при колонизации генитального тракта, как правило, не вызывают типичных симптомов воспалительного процесса, особенно при локализации в его верхних отделах [9]. Отсутствует и однозначное отношение к БВ как причинному фактору бесплодия [10]. БВ относится к синдромам с полимикробной этиологией, когда создается локальное провоспалительное микроокружение со снижением численности протективных лактобактерий и избыточным ростом анаэробных УПМ [11, 12]. Подобные нарушения в вагинальном биотопе обеспечивают условия, облегчающие восходящую диссеминацию микроорганизмов, что в конечном итоге может привести к трубному бесплодию [13]. Более того, развитие беременности на фоне БВ сопровождается клиническими нарушениями, вплоть до ее прерывания [14].

Цель исследования — оценить таксономическое разнообразие микроорганизмов в вагинальном биотопе при бесплодии.

Материал и методы

Для исследования использовали образцы вагинального содержимого, полученного из заднего свода с помощью мерной ложки Фолькмана от 15 женщин, состоящих в бесплодном браке. Метагеномное исследование 16S рибосомной РНК образцов осуществлено на платформе Illumina MiSeq с использованием набора MiSeq Reagent Kits v3 (600-Cycle Kit) согласно рекомендациям производителя. Библиотеки для секвенирования участков V3-V4 гена 16S рибосомной РНК были приготовлены согласно 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation Illumina. При биоинформационной оценке применяли программное обеспечение для метагеномного анализа — Kraken Metagenomics version 2.0.0 (классификатор ридов — коротких нуклеотидных последовательностей), используя стандартную базу данных [15].

Для анализа полученных данных использовали описательную статистику и программу Statistica 7.0. Данные представлены в виде $M \pm \delta$.

Результаты исследования

В вагинальном биотопе женщин с бесплодием регистрировали преимущественно бактериальные таксоны, доля которых в общей массе составляла 49–99% ($83,9 \pm 16,02$). Генетические маркеры бактерий семейства *Lactobacillaceae* обнаруживали в 12–84% ($41,9 \pm 17,99$) образцов, причем в половине случаев их содержание не превышало 30% общей бактериальной массы. Ведущее положение среди представителей семейства занимал род *Lactobacillus* с доминированием *L. jensenii*, *L. delbrueckii* и *L. amylolyticus*. В единичных случаях количество микроорганизмов родов *Lactobacillus* и *Enterococcus* было сопоставимым. *L. crispatus* и *L. gasseri* обнаруживались в ряде проб, но их доля в генетическом материале была минимальной. Против ожидания, *L. iners* не обнаружены ни у одной пациентки.

Ведущих участников в этиологии БВ — *Gardnerella vaginalis* — регистрировали практически во всех пробах, но их доля, как правило, не превышала 1%. Другой возбудитель БВ — *Atopobium vaginae* — не обнаружен ни в одной пробе, однако в 12 из них присутствовал *A. parvulum*, также в незначительных количествах.

Примечательно, что в микробиоте влагища инфертильных женщин удельное содержание анаэробных бактерий — типичных ассоциантов БВ: *Actinomyces* spp., *Peptoniphilus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. и *Mobiluncus curtisii* — оказалось минимальным.

Неожиданной находкой для вагинального биотопа стало обнаружение в большом количестве генетического материала *Moraxella* spp. Во всех пробах *M. osloensis* занимала лидирующие позиции среди представителей всего сообщества. Так, в половине случаев выявлено совместное присутствие *M. osloensis* и *G. vaginalis*, при этом первый симбионт преобладал, а численность гарднерелл составляла порядка 10% бактериальной массы. В трети таких случаев присутствовал *Enterococcus faecalis* (8–15%). Кроме этого, *M. osloensis* чаще обнаруживали в пробах, когда среди лактобактерий лидировали представители *L. jensenii*. В 1 случае 20% генетического материала представлял геном *Bifidobacterium longum* в сочетании с *M. osloensis* (19%).

Доля микроорганизмов семейства *Staphylococcaceae* в микробиоте влагища только в 1 случае составила 0,5%, в остальных обнаруживали следовые количества, при этом преобладали геном-варианты из рода *Staphylococcus*. Во всех пробах обнаружены генетические маркеры *S. aureus*, однако в 3 случаях их количество занимало 2-ю рейтин-

говую позицию, уступив 1-е место *S. haemolyticus*. Практически всегда эти бактерии обнаруживали в ассоциации друг с другом. Аналогично скудное представительство характерно для семейства *Enterobacteriaceae*. Только в 2 случаях их доля в общей микробной массе достигала 0,8%. Во всех пробах обнаружены геномы *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и комплекса *Enterobacter cloacae*. В 9 случаях лидировали *E. coli*, в 3 — *Klebsiella* spp., и еще в 3 случаях данные геномы выявлены в сопоставимых количествах. В 12 пробах обнаружены геномы микроорганизмов рода *Citrobacter*, но их количество было ничтожно мало.

Обсуждение

Одной из причин снижения фертильности признаются перенесенные специфические урогенитальные инфекции. Как показали результаты нашего исследования, при бесплодии в вагинальном биотопе прослеживаются и заметные изменения в составе нормофлоры: снижается численность лактобактерий, практически элиминируются наиболее полезные, с выраженной антагонистической активностью виды — *L. crispatus* и *L. gasseri*, а также расширяется спектр других микроорганизмов, преимущественно УПМ. Зачастую такие события протекают незаметно для пациента. Ранее показано, что предрасположенность к специфическим инфекционно-воспалительным процессам в генитальном тракте связана с избыточным ростом бактерий, прежде всего ассоциированных с БВ, из родов *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Mycoplasma* и порядка *Clostridiales* [16]. Однако в настоящем исследовании большинство из них если и были обнаружены, то в минимальных количествах.

Известно, что род *Atopobium* представлен 4 видами, один из которых тесно связан с развитием БВ [17]. *A. parvulum* — вид, который обнаруживают преимущественно в ротовой полости [18], однако, по нашим наблюдениям, его генетический материал выделен из влагища, что косвенно может указывать на широкое распространение нетрадиционных сексуальных практик, что, например, согласуется с данными F.M. Lewis и соавт. [19].

С заметным постоянством детектировали фрагменты генома коккобацилл *M. osloensis*, что оказалось достаточно неожиданным, поскольку эти бактерии являются частью респираторной микрофлоры и относятся к оппортунистическим микроорганизмам, хотя есть сведения об их обнаружении при различных воспалительных процессах, в том числе при вагините [20]. В большинстве случаев упоминается, что пациенты, инфицированные *M. osloensis*, были иммунокомпрометированными. Описано, что основной метаболит этих бакте-

рий — 4-метил-3-гексеновая кислота — участвует в формировании стойкого неприятного запаха [21]. Среди факторов патогенности *M. osloensis* описаны продукция экзотоксина, для накопления которого требуется длительная персистенция микроорганизма, а также липополисахарид, фимбрии, предполагается участие капсулы и некоторых адгезинов [22].

При описании лактобактерий как основных участников микробиоты влагалища основное внимание уделяется *L. crispatus*, которые в настоящем исследовании обнаружены лишь в трети проб и в небольшом количестве. Ведущая позиция принадлежала *L. jensenii*, которые способны продуцировать биосурфактант с антимикробной активностью в отношении *E. coli* и *Candida albicans* и антиадгезивным действием на *E. coli*, *S. saprophyticus* и *Enterobacter aerogenes* [23]. В отношении моракселл таких данных нет. Показано, что *L. jensenii* являются активным продуцентом перекиси водорода [24], однако есть сведения, что антимикробная активность лактобацилл в большей степени определяется молочной кислотой и бактериоцинами [25]. Более того, тот же вид продуцирует и пероксидазу, которая нивелирует действие перекиси [24]. Кроме этого, *L. jensenii* отличаются большей активностью D-лактатдегидрогеназы, участвующей в продукции D-оптического изомера молочной кислоты [26], для которого антимикробная активность менее характерна, чем для L-изомера. Несмотря на вполне убедительные иммуномодулирующие эффекты *L. jensenii* [27], описано участие этого вида в развитии ряда воспалительных заболеваний [28].

В целом, можно предположить, что при развитии бесплодия происходят снижение количества лактобактерий и смена их лидирующего вида. В случае замещения на *L. jensenii* можно ожидать проявление антагонистических свойств в отношении ряда УПМ, в том числе основных возбудителей БВ, однако в силу малой численности, изменения функциональной активности эффективность воздействия лактофлоры снижается и такие микроорганизмы, как *M. osloensis*, могут успешно персистировать в вагинальном биотопе. При этом возможна постепенная колонизация и верхних отделов генитального тракта, что влечет за собой репродуктивные проблемы.

Заключение

У включенных в исследование женщин с бесплодием наблюдались бессимптомно протекающие дисбиотические процессы, характеризующиеся рядом особенностей. В вагинальной микробиоте существенно снижается количество представителей рода *Lactobacillus*. Среди последних доминируют *L. jensenii*, функциональная активность которых не обеспечивает в полной мере колонизацион-

ную резистентность вагинального биотопа, допуская избыточное размножение УПМ, в частности *M. osloensis*. Прослеженные стойкие нарушения в составе микробиоты влагалища в совокупности с изменениями локальной иммунной реактивности могут становиться причиной снижения фертильности, а в запущенных ситуациях — и утраты репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 875.
DOI: <http://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
2. Stone L. Infection: Vaginal microbiota and infectious infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15(3): 136.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nrurol.2018.11>
3. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature.* 2014; 509(7500): 357-60.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nature13178>
4. Шишкова Ю.С., Долгушина В.Ф., Графова Е.Д., Завьялова С.А., Курносенко И.В., Евстигнеева Н.П. и др. Взаимосвязь функционального статуса нейтрофилов цервикального секрета у беременных женщин с видовым составом лактофлоры. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2018; 95(4): 51-6.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-4-51-56>
5. Сычева М.В., Пешкова Ю.И., Карташова О.Л., Андреева А.В. Регуляция антимикробными пептидами чувствительности микроорганизмов к антагонистическим активным представителям мутуалистической микрофлоры. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017; 94(6): 21-5.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-6-21-25>
6. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 2012; 66: 371-89.
DOI: <http://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150157>
7. Sirota I., Zarek S.M., Segars J.H. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(1): 35-42.
DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1361821>
8. Fransiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R., Tao X., Landis J., Zhan Y., et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(1): 129-36.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
9. Campisciano G., Florian F., D'Eustacchio A., Stanković D., Ricci G., De Seta F., et al. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J. Cell Physiol.* 2017; 232(7): 1681-8.
DOI: <http://doi.org/10.1002/jcp.25806>
10. van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2013; 28(7): 1809-15.
DOI: <http://doi.org/10.1093/humrep/det096>
11. Михайлова Н.А., Воеводин Д.А., Поддубиков А.В. Коррекция дисбиоза – основа регенеративной медицины. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2018; 95(5): 107-13.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-5-107-113>

12. Brotman R.M. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(12): 4610-7.
DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI57172>
13. Mastromarino P., Hemalatha R., Barbonetti A., Cinque B., Cifone M.G., Tammaro F., et al. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. *Indian J. Med. Res.* 2014; 140(Suppl.): S91-7.
14. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A., et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 281(4): 589-600.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s00404-009-1318-3>
15. Богун А.Г., Кисличкина А.А., Галкина Е.В., Майская Н.В., Соломенцев В.И., Мухина Т.Н. и др. Использование современных методов идентификации бактерий в деятельности государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур (ГКПМ-Оболensk). *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6(3): 8.
16. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(2): 223-38.
DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>
17. Mendes-Soares H., Krishnan V., Settles M.L., Ravel J., Brown C.J., Forney L.J. Fine-scale analysis of 16S rRNA sequences reveals a high level of taxonomic diversity among vaginal *Atopobium* spp. *Pathog. Dis.* 2015; 73(4): pii: ftv020.
DOI: <http://doi.org/10.1093/femspd/ftv020>
18. Copeland A., Sikorski J., Lapidus A., Nolan M., Del Rio T.G., Lucas S., et al. Complete genome sequence of *Atopobium parvulum* type strain (IPP 1246). *Stand. Genomic Sci.* 2009; 1(2): 166-73.
DOI: <http://doi.org/10.4056/sigs.29547>
19. Lewis F.M., Bernstein K.T., Aral S.O. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet. Gynecol.* 2017; 129(4): 643-54.
DOI: <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001932>
20. Gómez-Camarasa C., Fernández-Parra J., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. *Moraxella osloensis* emerging infection. Visiting to genital infection. *Rev. Esp. Quimioter.* 2018; 31(2): 178-81. (in Spanish)
21. Goto T., Hirakawa H., Morita Y., Tomida J., Sato J., Matsumura Y., et al. Complete genome sequence of *Moraxella osloensis* strain KMC41, a producer of 4-Methyl-3-Hexenoic acid, a major malodor compound in laundry. *Genome Announc.* 2016; 4(4): e00705-16.
DOI: <http://doi.org/10.1128/genomeA.00705-16>
22. Tan L., Grewal P.S. Pathogenicity of *Moraxella osloensis*, a bacterium associated with the nematode *Phasmarhabditis hermaphrodita*, to the slug *Deroceras reticulatum*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67(11): 5010-6.
DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.67.11.5010-5016.2001>
23. Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S., et al. Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by *Lactobacillus jensenii* P6A and *Lactobacillus gasseri* P65. *Microb. Cell Fact.* 2017; 16(1): 155.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7>
24. Martin R., Suarez J.E. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76(2): 400-5.
DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.01631-09>
25. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 200.
DOI: <http://doi.org/10.1186/1471-2334-11-200>
26. Kim S., Gu S.A., Kim Y.H., Kim K.J. Crystal structure and thermodynamic properties of d-lactate dehydrogenase from *Lactobacillus jensenii*. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 68: 151-7.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.04.048>
27. Tsukida K., Takahashi T., Iida H., Kanmani P., Suda Y., Nishi T., et al. Immunoregulatory effects triggered by immunobiotic *Lactobacillus jensenii* TL2937 strain involve efficient phagocytosis in porcine antigen presenting cells. *BMC Immunol.* 2016; 17(1): 21.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12865-016-0160-1>
28. Patnaik S., Davila C.D., Chennupati A., Rubin A. Endocarditis of the native aortic valve caused by *Lactobacillus jensenii*. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014206288.
DOI: <http://doi.org/10.1136/bcr-2014-206288>

REFERENCES

1. Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 875.
DOI: <http://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
2. Stone L. Infection: Vaginal microbiota and infectious infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15(3): 136.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nrurol.2018.11>
3. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature.* 2014; 509(7500): 357-60.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nature13178>
4. Shishkova Yu.S., Dolgushina V.F., Grafova E.D., Zav'yalova S.A., Kurnosenko I.V., Evstigneeva N.P., et al. Cervical mucus neutrophils functional status interaction with the species composition of vaginal lactobacilli in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2018; 95(4): 51-6.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-4-51-56> (in Russian)
5. Sycheva M.V., Peshkova Yu.I., Kartashova O.L., Andreeva A.V. Regulation of microorganisms sensitivity to antagonistic active representatives of mutualistically microflora by the antimicrobial peptides. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2017; 94(6): 21-5.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-6-21-25> (in Russian)
6. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 2012; 66: 371-89.
DOI: <http://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150157>
7. Sirota I., Zarek S.M., Segars J.H. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(1): 35-42.
DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1361821>
8. Frasiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R., Tao X., Landis J., Zhan Y., et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(1): 129-36.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
9. Campisciano G., Florian F., D'Eustacchio A., Stanković D., Ricci G., De Seta F., et al. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J. Cell Physiol.* 2017; 232(7): 1681-8.
DOI: <http://doi.org/10.1002/jcp.25806>
10. van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2013; 28(7): 1809-15.
DOI: <http://doi.org/10.1093/humrep/det096>
11. Mikhaylova N.A., Voevodin D.A., Poddubikov A.V. Disbiosis correction – the basis of regenerative medicine. *Zhurnal mikro-*

- biologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2018; 95(5): 107-13.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-5-107-113> (in Russian)
12. Brotman R.M. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(12): 4610-7.
DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI57172>
 13. Mastromarino P., Hemalatha R., Barbonetti A., Cinque B., Cifone M.G., Tammaro F., et al. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. *Indian J. Med. Res.* 2014; 140(Suppl.): S91-7.
 14. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozi L., Spagnuolo T., Labianca A., et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 281(4): 589-600.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s00404-009-1318-3>
 15. Bogun A.G., Kislichkina A.A., Galkina E.V., Mayskaya N.V., Solomentsev V.I., Mukhina T.N., et al. The use of modern methods for identifying bacteria in the activities of the state collection of pathogenic microorganisms and cell cultures (GKPM-Obolensk). *Infektsiya i immunitet*. 2016; 6(3): 241. (in Russian)
 16. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(2): 223-38.
DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>
 17. Mendes-Soares H., Krishnan V., Settles M.L., Ravel J., Brown C.J., Forney L.J. Fine-scale analysis of 16S rRNA sequences reveals a high level of taxonomic diversity among vaginal *Atopobium* spp. *Pathog. Dis.* 2015; 73(4): pii: ftv020.
DOI: <http://doi.org/10.1093/femspd/ftv020>
 18. Copeland A., Sikorski J., Lapidus A., Nolan M., Del Rio T.G., Lucas S., et al. Complete genome sequence of *Atopobium parvulum* type strain (IPP 1246). *Stand. Genomic Sci.* 2009; 1(2): 166-73.
DOI: <http://doi.org/10.4056/sigs.29547>
 19. Lewis F.M., Bernstein K.T., Aral S.O. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet. Gynecol.* 2017; 129(4): 643-54.
DOI: <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001932>
 20. Gómez-Camarasa C., Fernández-Parra J., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. *Moraxella osloensis* emerging infection. Visiting to genital infection. *Rev. Esp. Quimioter.* 2018; 31(2): 178-81. (in Spanish)
 21. Goto T., Hirakawa H., Morita Y., Tomida J., Sato J., Matsumura Y., et al. Complete genome sequence of *Moraxella osloensis* strain KMC41, a producer of 4-Methyl-3-Hexenoic acid, a major malodor compound in laundry. *Genome Announc.* 2016; 4(4): e00705-16.
DOI: <http://doi.org/10.1128/genomeA.00705-16>
 22. Tan L., Grewal P.S. Pathogenicity of *Moraxella osloensis*, a bacterium associated with the nematode *Phasmarhabditis hermaphrodita*, to the slug *Deroceras reticulatum*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67(11): 5010-6.
DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.67.11.5010-5016.2001>
 23. Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S., et al. Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by *Lactobacillus jensenii* P6A and *Lactobacillus gasseri* P65. *Microb. Cell Fact.* 2017; 16(1): 155.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7>
 24. Martin R., Suarez J.E. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76(2): 400-5.
DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.01631-09>
 25. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 200.
DOI: <http://doi.org/10.1186/1471-2334-11-200>
 26. Kim S., Gu S.A., Kim Y.H., Kim K.J. Crystal structure and thermodynamic properties of d-lactate dehydrogenase from *Lactobacillus jensenii*. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 68: 151-7.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.04.048>
 27. Tsukida K., Takahashi T., Iida H., Kanmani P., Suda Y., Nochi T., et al. Immunoregulatory effects triggered by immunobiotic *Lactobacillus jensenii* TL2937 strain involve efficient phagocytosis in porcine antigen presenting cells. *BMC Immunol.* 2016; 17(1): 21.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12865-016-0160-1>
 28. Patnaik S., Davila C.D., Chennupati A., Rubin A. Endocarditis of the native aortic valve caused by *Lactobacillus jensenii*. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014206288.
DOI: <http://doi.org/10.1136/bcr-2014-206288>

Информация об авторах:

Годовалов Анатолий Петрович[✉] — к.м.н., доцент кафедры микробиологии с курсом вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», 614990, Пермь, Россия.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>. E-mail: agodovalov@gmail.com

Карпунина Тамара Исаковна — д.б.н., проф. кафедры микробиологии с курсом вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», 614990, Пермь, Россия.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2511-4656>. E-mail: karpuninapsma@mail.ru

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Information about the authors:

Anatoly P. Godovalov[✉] — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of microbiology with a course of virology, E.A.Vagner Perm State Medical University, 614990, Perm, Russia.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>. E-mail: agodovalov@gmail.com

Tamara I. Karpunina — Doct. Sci. (Biol.), Prof., Department of microbiology with a course of virology, E.A.Vagner Perm State Medical University, 614990, Perm, Russia.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2511-4656>. E-mail: karpuninapsma@mail.ru

Contribution: the authors contributed equally to this article.